

Chemotherapy-induced febrile neutropenia : Clinical, epidemiological and therapeutic characteristics

Les neutropénies fébriles chimio-induites : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques

N. Heba, Z. Derbouz, I. Kidri, A. Bounedjar

Service d'oncologie médicale, CAC Blida, Université Blida1.

ABSTRACT

BACKGROUND : Febrile neutropenia (NF) is common in cancer patients. It is a major cause of morbidity, mortality and treatment delays. The risk is higher in patients with polynuclear neutrophils (PNN) $<500 / \text{mm}^3$ and also increases in those with PNN $<100 / \text{mm}^3$ and a duration of neutropenia greater than 1 week.

AIMS AND OBJECTIVES : The aim of this study was to evaluate the incidence, demographic characteristics, clinical profile, mortality, course and factors influencing prognosis in patients with febrile neutropenia (FN) admitted to our center between December 2020 and March 2021.

PATIENTS AND METHODS : All NF cases admitted to the supportive care unit of the medical oncology department of the CAC de Blida were analyzed. Descriptive analysis was conducted using standard statistics.

RESULTS : A total of 46 episodes of FN from 38 patients were evaluated. The median age was 56 years (range: 19 to 81 years) and 26 (68%) patients were female. The association between transfusion needs and outcomes was analyzed and it was observed that patients who received multicomponent transfusions compared to others had a significantly higher risk of death. There were only 3 deaths noted among the patient population. These factors, in particular the presence of pneumonia, advanced age, persistent fever despite antimicrobial treatment were determined as risk factors associated with mortality.

CONCLUSION : Morbidity and mortality from FN are common in oncology. The causative organism is rarely identified, but the outcome is often favorable under broad spectrum antimicrobial therapy. In case of persistent fever, an invasive fungal infection (IFI) should be considered and antifungal treatment should be initiated.

KEY WORDS : Epidemiology, febrile neutropenia, Antimicrobial, Antifungal, chemotherapy, outcome

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : La neutropénie fébrile (NF) est fréquente chez les patients cancéreux. C'est une cause importante de morbidité, de mortalité et de retards de traitement. Le risque est plus élevé chez les patients avec des polynucléaires neutrophiles (PNN) $<500 / \text{mm}^3$ et augmente considérablement chez ceux avec PNN $<100 / \text{mm}^3$ et une durée de la neutropénie supérieure à 1 semaine.

BUTS ET OBJECTIFS : Le but de cette étude était d'évaluer l'incidence, les caractéristiques démographiques, le profil clinique, la mortalité, l'évolution et les facteurs influençant le pronostic chez les patients atteints de neutropénie fébrile (FN) admis dans notre centre entre Décembre 2020 et Mars 2021.

PATIENTS ET MÉTHODES : Tous les cas de NF admis dans l'unité de soins de supports au service d'oncologie médicale du CAC de Blida ont été analysés. L'analyse descriptive a été menée à l'aide des statistiques usuelles. Résultats : Un total de 46 épisodes de NF de 38 patients ont été évalués. L'âge médian était de 56 ans (intervalle: 19 à 81 ans) et 26 (68%) patients étaient de sexe féminin.

L'association entre les besoins transfusionnels et les résultats ont été analysés et il a été observé que les patients ayant reçu des transfusions à plusieurs composants par rapport aux autres ont un risque de décès significativement plus élevé. Il n'y a eu que 3 décès notés parmi la population de patients. Ces facteurs, notamment la présence d'une pneumonie, un âge avancé, une fièvre persistante malgré un traitement antibiotique ont été déterminés comme facteurs de risque associés à la mortalité.

CONCLUSIONS : La morbidité et la mortalité de la NF sont fréquentes en oncologie. Le germe en cause est rarement identifié, mais l'évolution est souvent favorable sous antibiothérapie à large spectre probabiliste. En cas de fièvre persistante, une infection fongique invasive (IFI) doit être prise en compte et un traitement antifongique doit être instauré.

MOTS CLÉS : Épidémiologie, neutropénie fébrile, chimiothérapie, antibiotique, antifongique, évolution

INTRODUCTION

La neutropénie fébrile (NF) induite par la chimiothérapie est associée à une morbidité, une mortalité et coûts de traitement importants. Au moins un épisode de NF se développe chez 40% de ces patients après une chimiothérapie, et 5 à 8% de ceux-ci entraînent une mortalité malgré un traitement adapté. Par conséquent, la NF est considérée comme une urgence oncologique et nécessite l'administration rapide d'un traitement antibiotique à large spectre^(1,2). La NF est fréquemment associée à un retard de traitement et / ou une réduction des doses de chimiothérapie ultérieures qui peut compromettre le pronostic oncologique à long terme⁽³⁾. La prévention n'est pas toujours possible, mais peut être efficace par une utilisation prophylactique primaire ou secondaire de facteurs de croissance hématopoïétiques (par exemple, G-CSF), dont il a été démontré qu'ils réduisaient l'incidence et la mortalité des neutropénies fébriles. Dans une revue systématique de 15 essais contrôlés randomisés, l'utilisation du G-CSF prophylactique a entraîné une diminution de 46% en cas de neutropénie fébrile⁽⁴⁾.

De nombreux facteurs de risque associés à la survenue d'une NF ont été décrits dans la littérature. Selon les recommandations de l'ASCO sur la prise en charge de la NF publiées en 2013⁽⁵⁾, il s'agit de facteurs liés au patient (âge > 65 ans, performance status [PS] ≥ 2 , hypoalbuminémie, présence et nombre de comorbidités associées [diabète, affection cardiaque, BPCO]), au cancer (localisation initiale, stade et réponse tumorale) ou aux conséquences du traitement du cancer (protocole de chimiothérapie administré, durée et sévérité de la neutropénie, NF lors du premier cycle). De même, en cas de neutropénie fébrile, un score permet de définir les niveaux de risque de complications de la NF. Le score du Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)⁽⁶⁾. Ce score évalue le risque de complications selon sept facteurs indépendants lors du diagnostic de la NF (âge, présence des symptômes de la maladie, hypotension, antécédents de BPCO, type de tumeur [solide ou hématologique], antécédent d'infection fongique, déshydratation). Il permet de définir les modalités optimales de prise en charge de la NF (Hospitalisation/ambulatoire, administration ou non de G-CSF en prévention secondaire). Ainsi, l'instauration des mesures préventives de la survenue de NF, en se basant sur une bonne connaissance des caractéristiques cliniques et des comorbidités des patients ayant déjà été hospitalisés pour NF, permettent de réduire la durée d'hospitalisation et les coûts de prise en charge.

Le but de cette étude observationnelle prospective est d'évaluer l'incidence et les caractéristiques cliniques des épisodes de neutropénies fébriles chimio-induites prises en charge à l'unité de soins de support oncologiques au Centre Anti Cancer de Blida.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective incluant 46 épisodes de NF chimio-induites chez 38 patients qui ont été suivis à l'unité de soins de support du service d'oncologie médicale au Centre Anti Cancer de Blida entre décembre 2020 et Mars 2021 (un même patient a pu faire l'objet de plusieurs inclusions du fait d'épisodes distinctes de NF, à l'occasion de multiples hospitalisations. Tous les cas de NF post chimiothérapie ont été analysés. Les critères d'inclusion de l'étude étaient le fait d'avoir dix-sept ans ou plus, d'avoir un épisode de NF survenu à la suite d'une cure de chimiothérapie (au maximum un mois après) et de recevoir un traitement hospitalier.

La NF a été définie comme une température axillaire $\geq 38,3$ ° C lors d'une prise unique ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lors de deux prises de température effectuées dans un intervalle de 1h ou encore $\leq 36^{\circ}\text{C}$ avec un nombre de PNN en valeur absolue < 500 éléments/mm³ ou < 1000 éléments/mm³ avec une décroissance attendue à moins de 500 dans les 48 heures^(7,8).

Nous avons considéré tous les patients qui remplissaient l'un des critères ci-dessous critères comme NF⁽⁹⁾ :

Les fièvres microbiologiquement documentées (FMD) : NF associée à la présence d'un ou plusieurs micro-organismes accompagnés ou non de foyers infectieux cliniques.

Les fièvres cliniquement documentées (FCD) : NF avec un foyer infectieux clinique (p. ex. cellulite et pneumonie) mais sans isolement d'un pathogène associé.

Les fièvres d'origine inexpliquées (FOI) : NF sans foyer clinique ou microbiologique.

Les données des patients telles que l'âge, le sexe, la maladie sous-jacente, le type de cancer et l'état de la maladie, les comorbidités, le statut OMS le premier jour de chaque cycle, la thérapie systémique actuelle, y compris l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques et les résultats cliniques ont été enregistrées à partir des dossiers des patients. Les autres paramètres inclus sont la température initiale, le site de l'infection, la pertinence du premier traitement antibiotique, la nécessité de modifier le traitement, le traitement antifongique (s'il a été administré), la durée de la fièvre (définie comme le nombre de jours écoulés pour la résolution de la fièvre pendant > 24 heures, la durée de la neutropénie, la durée du traitement antibiotique, la durée de l'hospitalisation et l'issue du traitement ont été enregistrés. La numération des globules blancs et des neutrophiles, et des autres lignées à partir des résultats de laboratoire.

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'un outil de collecte unifié, qui consistait en une fiche préalablement établie avec des champs pré-spécifiés. Le regroupement des champs de données comprenaient : ⁽¹⁾ les données démographiques des patients, ⁽²⁾ les antécédents du traitement, ⁽³⁾ les détails cliniques et ⁽⁴⁾ les données sur les résultats. Au total, 42 paramètres ont été obtenus pour chaque cas. À la fin de la période d'étude, tous les formulaires remplis prospectivement ont été centralisés et les données analysées. L'analyse descriptive a été menée à l'aide des statistiques usuelles. Les variables quantitatives ont été présentées sous la forme de moyenne et d'écart-type. Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme d'effectifs et de pourcentage.

RÉSULTATS

1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE : Au total 46 épisodes de NF chez 38 patients ont été évalués dans l'étude. 26 patients (68%) étaient de sexe féminin et 12 (32%) étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 56 ans avec des extrêmes de 19 ans à 81 ans. Parmi les patients 34 % d'entre eux avaient un âge supérieur à 65 ans. En terme de comorbidités, 14 % des patients hospitalisés pour NF chimio-induite souffrent de diabète, 2 % d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et 23 % une insuffisance rénale. Les données démographiques et les maladies sous-jacentes des patients sont présentées dans le tableau 1.

2. ANTÉCÉDENTS DU TRAITEMENT : 84 % ont eu un seul épisode de neutropénie fébrile et 16 % ont eu deux épisodes ou plus de neutropénies fébriles. La pathologie néoplasique était dominée surtout par le cancer du sein (39 %), le cancer du poumon (15 %) et le cancer colorectal (10 %). (Fig 1).

Un traitement anticancéreux systémique avait été administré à visée palliative chez 21 (55%) patients, à visée curative chez 17 (45 %). En ce qui concerne le schéma de chimiothérapie 18 (47 %) patients avaient un protocole à base de sels de platine, 15 (39 %) patients à base de taxanes et cinq (13 %) patients ont reçu des anthracycline et 15 (39 %). Les drogues de chimiothérapie ont été utilisés soit seules ou en combinaison. 35 % des patients avaient reçu du G-CSF en préventif. Aucun patient n'a reçu une antibiothérapie prophylactique.

3. DONNÉES CLINIQUES : La durée moyenne d'hospitalisation était de 5 jours avec des extrêmes de deux à 31 jours. Parmi les patients, 73 % d'entre eux avaient présenté la NF entre le septième et le quinzième jour après la chimiothérapie, avec une médiane de 10 jours. La durée moyenne de la neutropénie était de 7 jours avec des extrêmes de 2-24 jours, 83 % des épisodes neutropéniques étaient de courte durée (inférieur à sept jours). La température initiale moyenne était $38,8$ ° C avec des extrêmes de 38 ° C à $39,8$ ° C. L'étude a montré que 79 % des patients avaient un foyer cliniquement documenté, il était principalement ORL dans 43 % des cas (dominé par la mucite dans 50% des cas), gastro intestinal dans 24 % des cas, infections urinaires dans 15 % des cas et 5 % des cas une infection grave de voies respiratoires. Dans huit cas (21 %), aucun site d'infection n'a été identifié (tableau 2).

Sur le plan biologique, dans 92 % de cas le taux de PNN était inférieur à 500/mm³. La neutropénie était isolée dans 27 % des cas, alors que dans 32 % des cas la toxicité hématologique concernait les 3 lignées.

Sur le plan microbiologique, Sept patients ont eu des hémocultures et des ECBU mais sans qu'il y est un isolement de germes. Le diagnostic était principalement basé sur l'histoire clinique et l'examen physique.

4. DONNÉES THÉRAPEUTIQUES : Le choix de l'antibiotique dépendait du site d'infection, et du performans status. Tous les patient ont reçu une antibiothérapie probabiliste à base bêta-lactamines en monothérapie dans 76 % et en bithérapie dans 34 % des cas, selon deux schémas d'antibiothérapie retenus par l'unité de soins de support oncologiques : cefotaxime + ciprofloxacine ou ceftriaxone + métronidazole. Le schéma cefotaxime avec la ciprofloxacine était le plus fréquemment utilisé, avec un 15 (32%) des patients ont nécessité un ajout ou un changement d'antibiotique. Le métronidazole a été préféré en cas de gastro-entérite. Le traitement antifongique avec le fluconazole a été administré à 10 (22%) patients. Dans tous les cas il y avait une preuve clinique d'infection mycosique de la muqueuse buccale à l'admission. Tous les patients avaient reçu des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) pendant leur épisode neutropénique fébrile avec une moyenne de trois injections par patient (de 1 à 6). Six d'entre eux l'ont reçu après cinq jours de neutropénie et fièvre persistantes. Le retour à domicile était autorisé sous ciprofloxacine par voie orale et augmentin pendant dix jours chez les patients dont l'apyrexie est obtenue pendant 72 heures.

L'admission pour neutropénie fébrile a entraîné un retard d'administration de la chimiothérapie chez 9 (26%) patients, un arrêt complet de la chimiothérapie chez 3 (8%) patients et une réduction de dose chez 7 (18%) patients. Dans l'ensemble, 43 (93,5%) ont récupéré de leur épisode neutropénique. Au total, 3 patients (6,5%) sont décédés au cours des 46 épisodes de NF.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et maladies sous-jacentes des patients.

Patients (n)	115
Age moyen	46
Tranche d'âge	(19-81)
Hommes, n (%)	12 (32 %)
Femmes, n (%)	26 (68 %)
Age ≥ 65 ans, n (%)	13 (34 %)
Comorbidités, n (%)	
Diabète	5 (14 %)
BPCO	1 (2 %)
Insuffisance rénale	9 (23 %)
Patients avec maladie métastatique, n (%)	21 (55 %)
Antécédent de NF	6 (16 %)
Prophylaxie par G-CSF	13 (35 %)

Fig. 1. Répartition du site primitif du cancer chez 38 patients neutropéniques.

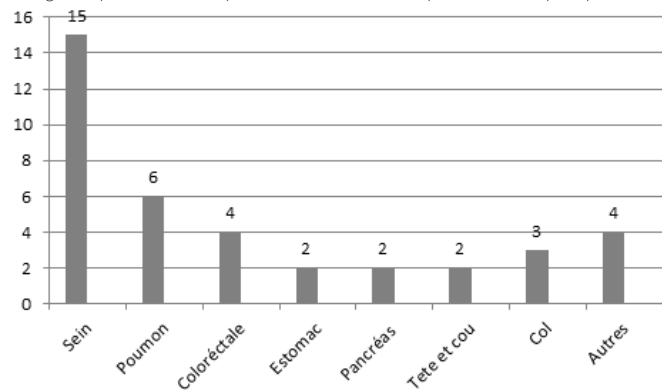


Tableau 2 : Le foyer d'infection pour les patients atteints d'un cancer en neutropénie fébrile.

Foyer d'infection	Patients, n (%)
ORL	16 (43 %)
Gastro-intestinal	9 (24 %)
Urinaire	6 (15 %)
Pulmonaire	2 (5 %)
Site inconnu	8 (21 %)

DISCUSSION

Un total de 46 épisodes a été observé au cours de la période d'étude, une prépondérance féminine a été constatée contrairement à ce qui a été rapporté par André et al. Dans une étude prospective multicentrique où la prépondérance était masculine⁽¹⁰⁾. Roy et coll. d'autre part, ont signalé une incidence plus élevée de FN chez les femmes (62,5%)⁽¹¹⁾. L'âge moyen de notre étude était de 56,7 ans. C'était similaire à d'autres études rapportées^(10,11).

Plusieurs études dont une de Curtin et al ont noté un taux élevé de NF chez les patients recevant une chimiothérapie à base de sels de platine⁽¹²⁾. Dans notre analyse presque la moitié des patients (n = 18) ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine pour le cancer du poumon, gynécologiques ou de la tête et du cou en association avec une perfusion continue avec des taxanes ou du 5-fluorouracile, expliquant la haute incidence de la mucite buccale. Les anthracyclines comme l'Adriamycine ou les taxanes comme le taxotère sont également associées à une incidence accrue de neutropénie fébrile⁽¹³⁾. Ce qui correspond à nos résultats, où aux alentours d'un tiers des patients ont un cancer du sein et recevaient de l'adriamycine ou des taxanes. Cela soutient la théorie en oncologie selon laquelle tous les médicaments anticancéreux ont un potentiel de neutropénie fébrile et donc une surveillance stricte de la numération globulaire est obligatoire.

En relation avec le cycle de chimiothérapie, un rapport récent de Crawford J. et al,⁽¹⁴⁾ a montré que chez les deux tiers des patients avec une neutropénie sévère, la NF survient au cours du premier cycle. Cette constatation correspond à nos résultats montrant que la majorité des cas avec NF sont survenus après le premier cycle contre le reste après le deuxième cycle.

La durée moyenne de la fièvre était de 5 jours. Une étude des Pays-Bas⁽¹⁵⁾, un pays ressource a indiqué sa moyenne comme sept jours. 92% de nos patients avaient un taux de PNN inférieur à 500/mm³, et dont l'évaluation clinique a été jugée au moins à risque modéré et donc l'utilisation des antibiotiques en intraveineux étaient justifiés^(16,17). De plus, 21% avaient une mucite buccale avec dysphagie, odynophagie et déshydratation, empêchant l'utilisation initiale de la voie peros.

Les patients neutropéniques peuvent avoir une fièvre unique sans aucun autre signe d'infection. Cette situation, définie comme une fièvre neutropénique d'origine inconnue, a été détectée chez 21% de nos patients. La fièvre d'origine inconnue, a indiqué que la fièvre peut se développer en raison des causes non infectieuses au cours de l'évolution neutropénique sans aucune infection⁽¹⁸⁾.

Les infections les plus courantes étaient les infections des voies respiratoires, suivies des infections de la circulation sanguine et des voies urinaires chez les patients de NF⁽¹⁹⁾. Les infections ORL étaient les infections les plus courantes, suivies des infections digestives et urinaires dans notre étude.

Contrairement à de nombreuses publications sur les infections dans ce groupe de patients, nous n'avons pas observés d'infections pulmonaires, cutanées ou du site du cathéter. Cela peut être expliqué par le fait qu'aucun de nos patients n'avaient des cathéters à demeure pour alimentation ou pour administration de médicaments.

Le traitement empirique de 1^{ère} ligne des NF est un antibiotique antipseudomonale de type bêta-lactamine, qui est également actif contre les entérobactéries. Si le patient a des antécédents d'infection bactérienne résistante ou de colonisation, des antécédents d'hospitalisation en USI, le spectre des antibiotiques peut être plus large⁽²⁰⁾. Un traitement précoce et approprié avec des antibiotiques à large spectre semble réduire la mortalité⁽²¹⁻²³⁾. La présence d'une pneumonie, une fièvre persistante et la nécessité d'un changement d'antibiotique ou de soins intensifs étaient significativement plus élevées chez les patients non survivants, diagnostiqués avec une pneumonie. Le diagnostic avec pneumonie s'est avérée être un facteur de risque indépendant de mortalité dans notre étude. Günalp et coll. ont rapporté que l'infiltration pulmonaire et la numération plaquettaire <50 000 cellules / mm³ étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité⁽²⁴⁾. La fréquence des infections fongiques invasives (IFI) est élevée chez les patients recevant une chimiothérapie. Il a été rapporté que les taux de mortalité se situaient entre 30 et 80% chez les patients atteints d'aspergillose invasive⁽²⁵⁾. Par conséquent, des infections fongiques doivent être envisagées en cas de fièvre prolongée chez les patients atteints de NF. Un traitement antifongique empirique doit être instauré, puis des examens radiologiques et microbiologiques doivent être réalisés chez les patients présentant une fièvre prolongée malgré un traitement antibiotique à large spectre. Un traitement antifongique empirique a été initié chez 10 patients, qui ont tous présenté des résultats cliniques d'IFI avec fièvre persistante dans notre étude.

L'utilisation du GCSF était utilisée chez tous les patients pour une moyenne de trois jours pour améliorer le taux de récupération des neutrophiles et raccourcir la durée du séjour après cinq jours de neutropénie prolongée. L'Américain Recommandations de la Société du cancer 2006⁽²⁶⁾ et une analyse Cochrane⁽²⁷⁾ sur le sujet du GCSF a conclu que son utilisation n'a pas impact sur la mortalité, mais peut en fait réduire morbidité et la durée du séjour hospitalier.

Quarante - trois (93,5 %) patients se sont entièrement rétablis de leurs NF. Notre taux de mortalité de 6,5 % est comparable à la moyenne mondiale avec un taux de mortalité pour les tumeurs solides de huit pour cent^(28,29).

CONCLUSION

La morbidité et la mortalité sont élevées chez les patients atteints de neutropénies fébriles chimio- induites. Une bonne anamnèse et un examen physique minutieux sont des éléments importants pour la gestion et le choix de l'antibiotique empiriques. Nous insistons sur la nécessité d'améliorer les moyens d'investigations microbiologiques, de développer

les mesures préventives et de respecter les mesures d'hygiène afin de réduire l'incidence de l'infection. Dans un proche avenir, nous devons aussi évaluer les aspects économiques du risque de décès, le coût du traitement et le coût d'efficacité du G-CSF prophylactique pour la prévention des épisodes de neutropénie fébriles

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊTS: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec l'article.

RÉFÉRENCE:

- Boada Burutaran M, Guadagna R, Grille S, Stevenazzi M, Guillermo C, Diaz L (2015) Results of high-risk neutropenia therapy of hematology-oncology patients in a university hospital in Uruguay. *Rev Bras Hematol Hemoter* 37: 28-33
- Szwajcer D, Czaykowski P, Turner D (2011) Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority benchmark analysis. *Curr Oncol* 18: 280-284.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalisation associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103:1916-24.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25: 3158-3167.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199-212.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16): 3038-51.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
- Even.C, Taillade. L, Spano J.P, Vignot.S. Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide : revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale. *Bull Cancer* 2010; 9 :547-57.
- Vernant JP, Thibault M, Cordonnier C, et al. Bacterial septicemia in neutropenia patients. *Ann Intern Med* 1983;134:629-35.
- André S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: Results of a prospective multicentre survey. *Crit Care* 2010;14:R68.
- Roy V, Saxena D, Agarwal M, Bahadur AK, Mishra B. Use of antimicrobial agents and granulocyte colony stimulating factors for febrile.
- Curtin JP, Hoskins WJ, Rubin SC, Jones WB, Hakes TB, Markman MM et al. Chemotherapy induced neutropenia and fever in patients receiving cisplatin based chemotherapy for ovarian malignancy. *Gynaecol Oncol* 1991; 40: 17-20.
- Lalami Y, Paesmans M, Muanza F, Plehiers B, Debreucq L, Georgala A et al. Can we predict duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen specific risk factors. A retrospective analysis. *Annals of Oncology* 2006;17: 507-514.
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Nicole M, Culakova E, Poniewierski MS et al. Risk and timing of neutropenic event in patients receiving chemotherapy: The results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Comp Cancer Network* 2008; 6: 109-118.
- Claudi Oude Nighus, Williem A Kamps, Simon MG, Daenen AJ, Gietema WTA, van der Graaf HJM et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 7437-7444.
- Vidal L, Paul M, Ben Dor Itisk, Karla Soares-Weiser, Leonard Leibovici. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 54: 29-37.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A Multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 176-89.
- neutropenia in cancer patients in a tertiary care hospital in India. *Indian J Cancer* 2010;47:430-6. Zimmer AJ, Freifeld AG (2019) Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients with Cancer. *J Oncol Pract* 15: 19-24.
- Lo Menzo S, la Martire G, Ceccarelli G, Venditti M (2015) New insight on epidemiology and management of bacterial bloodstream infection in patients with haematological malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*7: e2015044.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JH, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52: e56-93.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M (2007) Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 30(Suppl 1): 51-59
- Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, Domingo-Domech, E, Jimenez L, Carratala J (2013) Changing An etiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 19: 474-479.
- Ceken S, Iskender G, Gedik H, Duygu F, Mert D, Kaya AH, Altuntas F, Ertek M (2018) Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in cancer patients. *J Infect Dev Ctries* 12: 265-272.
- Nesher L, Rolston KV (2014) The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy-related neutropenia. *Infection* 42: 5-13.
- Günalp M, Koyunoğlu M, Gürler S, Koca A, Yeşilkaya I, Öner E, Akkaş M, Metin Aksu N, Demirkan A, Polat O, Elhan AH (2014) Independent Factors for Prediction of Poor Outcomes in Patients with Febrile Neutropenia. *Med Sci Monit* 20: 1826-1832.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al. Update of recommendations for the use of white cell growth factors: an evidence based clinical practice guideline. *J Clin Onc* 2006; 24: 3187-3205.
- Clark OAC, Lyman G, Castro AA, Luciana GO, Djulbegovic CB. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database of Systematic reviews*. 2003. Issue 3.
- Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy induced neutropenia. Risk, consequences and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228-237.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in Adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66.